

## Remifentanil이 전신마취 유도 시 Rocuronium에 의한 혈관통의 발생과 심혈관계 반응에 미치는 효과

충남대학교 의과대학 마취통증의학교실

임 채 성 · 신 용 섭

### The Effects of Remifentanil Pretreatment on Rocuronium Injection Pain and Cardiovascular Response during Anesthetic Induction

Chae Seong Lim, M.D., and Yong Sup Shin, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

**Background:** Remifentanil is an opioid agonist with rapid onset and ultra-short duration of action. Rocuronium bromide can elicit a high incidence of pain when intravenous injection. In this study, the quantitative effect of remifentanil pretreatment on the injection pain of rocuronium and cardiovascular response during anesthetic induction were evaluated.

**Methods:** Eighty adult female patients undergoing gynecological procedures with general anesthesia were analyzed for this study. Patients were randomly allocated to one of four groups. Patients received 2 ml of normal saline (n = 20), 2 ml (40 mg) of 2% lidocaine (n = 20), 2 ml of remifentanil 0.5 $\mu$ g/kg (n = 20) or 2 ml of remifentanil 1 $\mu$ g/kg (n = 20) 60 seconds prior to administration of rocuronium 0.7 mg/kg. Pain was assessed after rocuronium injection. Systolic and diastolic arterial blood pressure and heart rates were measured before and during anesthetic induction.

**Results:** Both remifentanil and lidocaine have the good effect in minimizing the rocuronium injection pain. But, only 1 $\mu$ g/kg of remifentanil blunts the hypertension after endotracheal intubation.

**Conclusions:** A bolus dose (1 $\mu$ g/kg) of remifentanil may be used for minimizing the rocuronium injection pain and blunting the hypertension after endotracheal intubation. (Korean J Anesthesiol 2006; 50: 637~41)

**Key Words:** anesthetic induction, injection pain, remifentanil, rocuronium.

### 서 론

현재 전신마취 유도 시 사용되는 약제들 중에는 주입 시 환자들에게 통증을 유발하는 약제들이 있는데 그 중 대표적인 약물로 정맥마취제인 propofol과 근이완제인 rocuronium 이 있다. 특히 rocuronium은 주입 환자의 대략 50-80%에서 혈관성 통증을 유발하여 회피반응을 보인다고 알려져 있다.<sup>1)</sup>

말초정맥에 약물을 주입하는 경우에 발생하는 통증은 정맥 벽에 있는 화학수용체들을 통해 매개되며<sup>2)</sup> 이러한 유해 수용체들은 비생리적인 오스몰 농도, 산도 또는 bradykinin과

같은 내인성 매개체에 의해 반응이 유발되는 것으로 추정하고 있다.<sup>3,4)</sup> Rocuronium은 등장성의 용액이지만 산도가 4로서 비교적 강산성이어서 정맥 투여 시 통증이 유발되는 것으로 추측하고 있다. Rocuronium을 정맥 주사하기 전에 fentanyl, midazolam, lidocaine, ketamine, ondansetron 등의 투여로 통증을 어느 정도 감소시킬 수 있다는 보고들이 있다.<sup>5,6)</sup> 또한 lidocaine을 전투여하는 경우에는 압박대를 사용하여 정맥을 혈을 시키는 방법이 더 효과적이라는 보고가 있으나,<sup>7)</sup> 이 방법은 정맥을 울혈하는 동안에 정맥주사 통로가 막힐 수 있으며 환자들이 압박대로 인한 불편감을 호소하기도 한다.

Remifentanil은 다른 piperidine계열의 opioid제제와 유사한 구조를 갖는  $\mu$ -opioid 수용체 촉진제로서 주입 후 1.5분이면 최고 효과가 나타나며 혈장의 비특이적 esterase에 의해 대사되어 간기능과 신기능에 상관없이 3-10분 정도의 비교적 짧은 반감기를 갖는다. 때문에 rocuronium 정주 시 발생하는 통증의 정도를 감소시키기 위하여 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

논문접수일 : 2006년 2월 23일

책임저자 : 신용섭, 대전시 중구 대사동 640

충남대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 301-721

Tel: 042-220-7851, Fax: 042-220-7968

E-mail: ysshin@cnu.ac.kr

석사학위 논문임.

이 논문은 2005년 제82차 대한마취과학회 종합학술대회에서 발표되었음.

이에 본 연구에서는 이미 propofol 정주 시 통증의 감소에 효과가 있다고 보고된 remifentanil을 사용하여 전투여 용량에 따른 rocuronium 정주에 의한 혈관통 감소 효과를 평가하고 또한 전투여된 remifentanil이 propofol 투여 후와 기관내삽관 후에 발생하는 심혈관계 반응에 어떤 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

미국마취과학회 신체등급 분류 1 또는 2에 속하는 19세 이상, 65세 이하의 여자 환자로 부인과적 정교수술을 위해 전신마취가 예정된 환자 80명을 대상으로 하였으며 모든 대상 환자에게 전신마취와 본 연구에 대해 충분히 설명한 후에 동의서를 받았다. 기도 평가를 위한 Mallampati 분류에서 기관내 삽관의 어려움이 예상되는 III, IV는 대상에서 제외하였으며 만성통증으로 진통제를 복용하고 있는 환자들도 제외하였다. 본 연구에 포함된 대상 환자의 연령, 체중, 신장은 각 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

모든 환자는 수술 전날 병실에서 손목에 18 gauge 정맥

카테터를 거치한 후 lactated ringer액을 유지하였다. 마취 전 투약으로 수술실 입실 15분 전에 midazolam 2 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였다. 대상환자들을 무작위로 20명씩 4군으로 나누었다. 대조군으로서 Saline군에서는 생리 식염수 2 ml를 rocuronium 0.7 mg/kg을 투여하기 60초 전에 주입하였고 Lido군에서는 2% lidocaine 2 ml (40 mg)을 미리 투여하고 60초 동안 70 mmHg의 압력으로 상박에 압박대를 감았다. Remi1군에서는 remifentanil 0.5µg/kg (2 ml)을 전투여하였고 Remi2군에서는 remifentanil 1µg/kg (2 ml)을 전투여하였다. Rocuronium은 5초에 걸쳐서 천천히 정주하였다. 환자가 느끼는 통증의 정도는 표정, 눈물, 회피 행동, 소리 침, 통증의 호소 등을 관찰하였고 정주가 끝난 후에도 아무 반응이 없을 때는 질문을 하여 평가하였다(Table 2).

통증을 평가한 직후 propofol 2 mg/kg을 정주하고 2분간 마스크 보조 환기 후에 기관내삽관을 시행하였다. 심혈관계 반응을 보기 위하여 수축기 혈압, 이완기 혈압과 심박수를 비침습적 환자 감시기(Colin Press Mate, Japan)를 사용하여 세 번 측정하였는데, 마취유도 시작 전에 한번 측정하고 propofol 정주 2분 후 즉 기관내삽관을 시행하기 직전에 다시 한번 측정하고 기관내삽관을 시행한 1분 후에 마지막으로 측정하였다.

통계학적 처리는 SPSS (version 11.0)을 이용하였으며 모든 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 일원배치 분산 분석과 Scheffe 검정을 적용하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 간주하였다.

Table 1. Demographic Data

	Saline (n = 20)	Lido (n = 20)	Remi1 (n = 20)	Remi2 (n = 20)
Age (yr)	40.1 ± 11.8	39.5 ± 8.9	43.1 ± 6.7	41.7 ± 10.4
Weight (kg)	56.9 ± 7.6	57.0 ± 9.5	57.7 ± 6.8	57.4 ± 6.4
Height (cm)	158.6 ± 6.9	158.9 ± 6.1	155.2 ± 13.5	157.0 ± 3.5

Values are mean ± SD. All patients are female. There were no statistical differences among the groups. Saline: normal saline 2 ml, Lido: 2% lidocaine 2 ml, Remi1: remifentanil 0.5µg/kg, Remi2: remifentanil 1µg/kg.

Table 2. Assessment of Pain during Injection of Rocuronium

Pain score	Response
3	Strong vocal response or response accompanied by facial grimacing, arm withdrawal, or tears
2	Response accompanied by a behavioral sign, or pain reported spontaneously without questioning
1	Pain reported in response to questioning only, without any behavioral signs
0	Negative response to questioning

결 과

Rocuronium을 정주하는 동안 나타나는 통증의 정도를 보

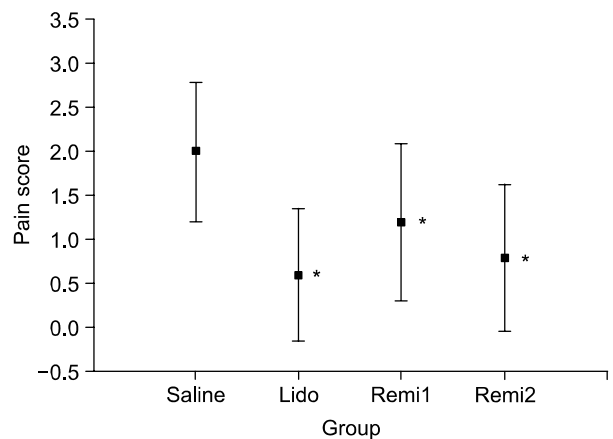
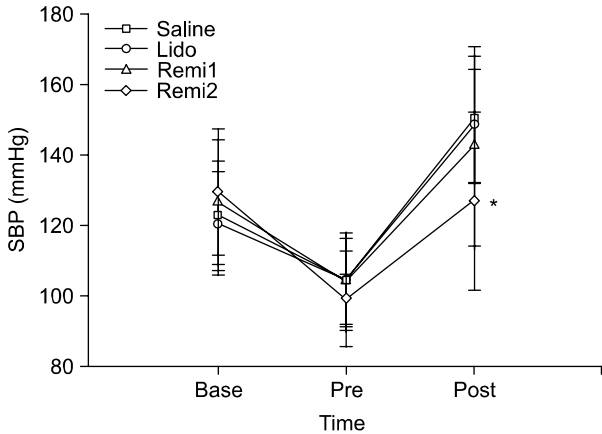
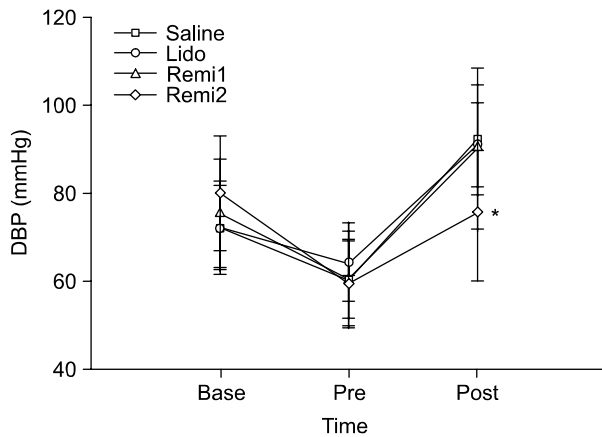


Fig. 1. Pain scores during injection of rocuronium. Values are mean ± SD. Pain scores of Lido, Remi1 and Remi2 are lower than that of Saline group. Saline: normal saline 2 ml, Lido: 2% lidocaine 2 ml, Remi1: remifentanil 0.5µg/kg, Remi2: remifentanil 1µg/kg. \*: P < 0.05 compared to Saline group.

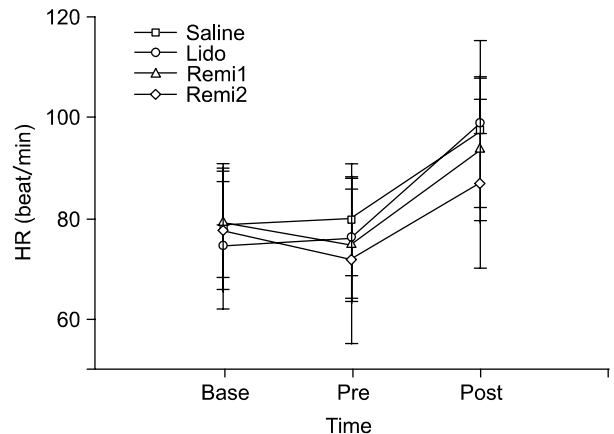


**Fig. 2.** The changes in systolic blood pressure (SBP) during induction. Values are mean  $\pm$  SD. SBP of Remi2 was lower than that of other groups after endotracheal intubation. Saline: normal saline 2 ml, Lido: 2% lidocaine 2 ml, Remi1: remifentanil 0.5 $\mu$ g/kg, Remi2: remifentanil 1 $\mu$ g/kg, Base: before induction, Pre: before endotracheal intubation, Post: 1 minute after endotracheal intubation. \*: P < 0.05 compared with the other groups.



**Fig. 3.** The changes in diastolic blood pressure (DBP) during induction. Values are mean  $\pm$  SD. DBP of Remi2 was lower than that of other groups after endotracheal intubation. Saline: normal saline 2 ml, Lido: 2% lidocaine 2 ml, Remi1: remifentanil 0.5 $\mu$ g/kg, Remi2: remifentanil 1 $\mu$ g/kg. Base: before induction, Pre: before endotracheal intubation, Post: 1 minute after endotracheal intubation. \*: P < 0.05 compared with the other groups.

면 Saline군이 통증점수  $2.0 \pm 0.8$ 점으로 가장 높게 나타났고 Lido군은 통증점수  $0.6 \pm 0.7$ 점으로 가장 낮은 점수를 나타냈으며, Remi2군은 통증점수  $0.8 \pm 0.8$ 점, Remi1군은 통증점수  $1.2 \pm 0.8$ 점을 나타내었다. 실험군 세 군 모두에서 대조군에 비해 유의한 통증감소효과(P < 0.05)를 보였으며 세 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 1). 기관내삽관 시의 혈압의 변화를 보면 Lido군과 Remi1군



**Fig. 4.** The changes in heart rate (HR) during induction. Values are mean  $\pm$  SD. There were no statistical differences among the groups. Saline: normal saline 2 ml, Lido: 2% lidocaine 2 ml, Remi1: remifentanil 0.5 $\mu$ g/kg, Remi2: remifentanil 1 $\mu$ g/kg, Base: before induction, Pre: before endotracheal intubation, Post: 1 minute after endotracheal intubation.

은 Saline군과 유의한 차이가 없었지만 Remi2군에서는 propofol 투여한 후에 발생할 수 있는 혈압 감소에는 큰 영향을 나타내지 않으면서 기관내삽관 직후에 발생할 수 있는 혈압 상승을 둔화시킬 수 있었다(Fig. 2, 3).

심박수의 변화를 보면 Remi2군에서 기관내삽관 전과 후에 다른 군에 비해 심박수가 가장 낮게 나타났지만 통계학적으로 유의하지는 않았다(Fig. 4).

Remifentanil을 정주하는 경우에 나타날 수 있는 부작용으로서 대상환자들에서 기침이 유발된 경우가 0.5 $\mu$ g/kg을 투여한 군과 1 $\mu$ g/kg을 투여한 군에서 각각 2명씩 있었으며, 무호흡이 나타날 정도의 깊은 진정상태를 보인 경우는 0.5 $\mu$ g/kg 투여군에서 1명, 1 $\mu$ g/kg 투여군에서 2명이 있었다. 그러나 모든 대상 환자에서 보조 호흡이 불가능할 정도의 근육 강직은 나타나지 않았다.

## 고 찰

Rocuronium은 aminosteroid 유도체의 비탈분극성 근이완제로 비교적 빠른 효과의 발현을 나타내어 신속한 전신마취 유도시 기관내삽관을 위하여 사용할 수 있다. Rocuronium 0.6 mg/kg의 용량으로 대부분의 환자에서 1분 이내에 양호 또는 우수한 삽관환경을 나타내며 0.9-1.2 mg/kg의 용량을 사용할 경우 탈분극성 근이완제인 succinylcholine을 대체할 수 있을 정도의 신속 마취 유도가 가능하다고 알려져 있다.<sup>8)</sup> 그러나, rocuronium을 주입시에 정주 부위의 혈관에 통증이 유발되어 팔을 움직이거나 전신을 움직이는 등의 반응을 나타내기도 한다. 이와 같은 정주시의 통증을 감소시

키기 위하여 여러 가지 방법들이 제시되어 왔는데, 즉 rocuronium 정맥주사 전 fentanyl, midazolam, lidocaine, ketamine, ondansetron 등의 투여로 통증을 감소시킬 수 있다는 보고들이 있다. 그 중 lidocaine의 사용이 가장 효과적이라는 보고가 있으며,<sup>5)</sup> lidocaine은 압박대로 정맥울혈을 해주는 것이 더 효과적이라고 보고하였다.<sup>7)</sup> 본 연구에서도 Lido군에서 정맥울혈 방법을 사용하였으며 대조군에 비교하여 통계적으로 유의한 정주통의 감소효과를 나타내었다.

Lidocaine 1-1.5 mg/kg을 기관내삽관 전에 정맥 내 투여하면 후두반사를 억제하여 기침반사, 혈압상승, 빈맥, 뇌압상승, 안압상승 등을 감소시킬 수 있는데 이와 같은 효과는 말초 및 중추에서 신경기능 억제에 기인한다고 한다. 그러나 lidocaine 전투여가 심혈관계 반응을 억제할 수 없었다는 보고도 있다.<sup>9,10)</sup> 본 연구에서도 심혈관계에 미치는 영향을 관찰한 결과 대조군과 유의한 차이는 없었다. 이는 본 연구에서 사용된 lidocaine 40 mg이 후두반사 억제를 위해 사용하는 용량보다는 적은 용량이며 수술실 입실 15분 전에 근주한 glycopyrrolate 0.2 mg도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Remifentanil은 alfentanil이나 fentanyl, sufentanil 등과 같이 선택적으로  $\mu$ -opioid 수용체에 작용하는 약제이며 주입 후 1.5분이면 최고 효과가 나타나고 다른 아편유사제가 간에서의 대사를 거치는 것과는 달리 혈중의 비특이적 esterase에 의해 대사되기 때문에, 간질환, 신질환 및 노인 환자의 경우에도 3-10분 정도의 짧은 반감기를 갖는다. 따라서 rocuronium 정주시 발생하는 통증의 정도를 감소시키는데 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

Remifentanil을 propofol의 정주통을 감소시키기 위한 방법으로 사용한 것에 대하여는 Kirdemir와 Gogus는<sup>11)</sup> propofol 정주통 감소를 위한 lidocaine 40 mg 전처치에 대응할만한 효과가 remifentanil 0.5 $\mu$ g/kg, alfentanil 1 mg의 사용에 의하여 나타내어질 수 있다고 하였으며, Iyilikci 등은<sup>12)</sup> remifentanil 20 $\mu$ g의 사용으로 propofol 정주통의 감소효과를 얻었다. Glass 등은<sup>13)</sup> 마취유도 시에 propofol 주입 30초 전부터 remifentanil을 0.5 $\mu$ g/kg/min으로 기관내삽관하기 전까지 지속 주입하는 방법을 추천하기도 하였다. Opioid 수용체들은 척수 후근 신경절뿐만 아니라 일차 구심 신경과 말초 신경 섬유에도 존재한다.<sup>14)</sup> Remifentanil이 propofol이나 rocuronium의 정주통을 감소시키는 것은 말초와 중추신경에 존재하는  $\mu$ -opioid 수용체의 작용에 의한 것이라 생각된다.

또한 remifentanil의 사용은 기관내삽관과 수술적 자극에 의하여 나타날 수 있는 심혈관계 반응을 감소시킬 수 있다. Machata 등은<sup>15)</sup> 각성 상태의 환자에게 기관지경을 사용한 기관내삽관을 시행하는 경우 remifentanil 0.75-1.5 $\mu$ g/kg을 사용하여 적절한 기관내삽관 환경을 만들고 혈액학적 안정성도 유지할 수 있었다고 보고하였다. Matute 등은<sup>16)</sup> 수술적

자극으로 인한 혈액학적 반응을 감소시키는데 있어서 8%의 sevoflurane 투여가 remifentanil 1 $\mu$ g/kg/min을 투여하는 것보다 더 효과적이었다고 보고하였으나 투여 용량에 따라 결과는 달라질 수도 있을 것이다.

Remifentanil은 주로 완전 정맥마취 시 지속적 주입으로 사용되고 있으나 본 연구에서는 일회 주입으로 rocuronium 정주시 발생하는 통증을 용량에 따라서 어느 정도 감소시킬 수 있는지 알아보고 전신마취 유도 시의 다양한 심혈관계 반응에 어떤 영향을 미치는지 알아보려 하였다. 그 결과 remifentanil 0.5 $\mu$ g/kg의 용량은 rocuronium 정주 시 발생하는 통증을 유의하게 감소시킬 수 있었으나 심혈관계 반응에는 유의한 영향을 나타내지 않았다. Remifentanil 1 $\mu$ g/kg은 rocuronium 정주 시 발생하는 통증을 좀 더 감소시키며, propofol 주입 후 발생할 수 있는 혈압의 하강에는 유의한 영향을 미치지 않으면서 기관내삽관 시 발생할 수 있는 혈압의 상승을 효과적으로 감소시킬 수 있었다.

결론적으로 remifentanil 1 $\mu$ g/kg의 전투여는 rocuronium의 정주 시에 발생할 수 있는 통증의 정도를 감소시킬 수 있으며 또한 기관내삽관 시의 심혈관계 안정성의 유지에도 효과가 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Steegers MA, Robertson EN: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83: 193-205.
2. Arndt JO, Klement W: Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol* 1991; 440: 467-78.
3. Klement W, Arndt JO: Pain on iv. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-95.
4. Kindgen-Milles D, Klement W, Arndt JO: The nociceptive systems of skin, paravascular tissue and hand veins of humans and their sensitivity to bradykinin. *Neurosci Lett* 1994; 181: 39-42.
5. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z: The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94: 1517-20.
6. Joshi GP, Whitten CW: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1997; 84: 228.
7. Jung SS, Lee JN, Yoon SH: Comparison of prevention effect of lidocaine pretreatment on pain and withdrawal associated with injection of rocuronium. *Korean J Anesthesiol* 2005; 49: 131-5.
8. Magorian T, Flannery KB, Miller RD: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-8.
9. Lee BH: 1.5 mg/kg IV lidocaine on the catecholamine response to endotracheal intubation. *Korean J Anesthesiol* 1991; 24: 937-44.
10. Usabiaga JE, Standaert F: The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159: 353-61.
11. Kirdemir P, Gogus N: Comparison of various drugs and techniques

- in the prevention of propofol injection pain. *Gulhane Med J* 2002; 44: 149-53.
12. Iyilikci L, Balkan BK, Gokel E, Gunerli A, Ellidokuz H: The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth* 2004; 16: 499-502.
  13. Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: S7-14.
  14. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RFT, Iversen LL: Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers. *Nature* 1980; 284: 351-3.
  15. Machata AM, Gonano C, Holzer A, Andel D, Spiss CK, Zimpfer M, et al: Awake nasotracheal fiberoptic intubation: patient comfort, intubating conditions and hemodynamic stability during conscious sedation with remifentanil. *Anesth Analg* 2003; 97: 904-8.
  16. Matute E, Alsina E, Roses R, Blanc G, Pérez-Hernández C, Gilsanz F: An inhalation bolus of sevoflurane versus an intravenous bolus of remifentanil for controlling hemodynamic responses to surgical stress during major surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 1217-22.
-